



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
Formulaciones vaginales para la prevención
del SIDA III

Autor: Carolina Rueda de Antonio

D.N.I.: 53816134K

Tutor: Roberto Ruiz Caro

Convocatoria: Febrero 2016

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN	1
2.1. EL VIH	1
2.2. ANATOMÍA DE LA VAGINA Y EL CUELLO UTERINO	3
3. OBJETIVOS.....	4
4. METODOLOGÍA	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
5.1. GELES VAGINALES	6
5.2. OTRAS FORMULACIONES FARMACÉUTICAS VAGINALES.....	11
6. CONCLUSIONES	13
7. BIBLIOGRAFÍA.....	14

1. RESUMEN

El SIDA es una epidemia provocada por el VIH que causa la muerte a millones de personas en el mundo, por lo que constituye una gran preocupación a nivel mundial en lo que a salud pública se refiere.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de las formulaciones vaginales para la prevención del SIDA por vía vaginal que se han desarrollado en los últimos años como consecuencia de la necesidad de frenar dicha enfermedad.

Los métodos de prevención como el uso de preservativo o la abstinencia no siempre pueden darse puesto que es necesaria la cooperación de ambas partes de la pareja, y en ocasiones las mujeres no tienen control sobre ello.

Así surgen los microbicidas, que son aquellas sustancias que al aplicarse convenientemente en la vagina y/ o en el recto, en una forma farmacéutica determinada, disminuyen la transmisión o la adquisición de infecciones de transmisión sexual, entre las que se encuentra el VIH

Existen diferentes tipos de formulaciones vaginales para la prevención del SIDA. Entre ellas destacan los geles, los films, los anillos vaginales y los comprimidos.

La mayoría de estas formulaciones se encuentran en investigación o en ensayos clínicos y no siempre son seguras, eficaces o consiguen una adherencia suficiente del usuario, por lo que son necesarios más estudios y una investigación más profunda en este campo.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. EL VIH

El SIDA es una epidemia que provoca millones de muertes al año a nivel mundial. Se estima que en el 2012, 33.5 millones de personas padecían la enfermedad y que 1,6 millones de personas murieron por la misma. Por todo esto, el SIDA supone una gran preocupación de salud pública.¹

- Patogenia

La infección del VIH es producida por un retrovirus (ARN), que se replica mediante un ADN intermediario dependiente de la ADN polimerasa, también llamada transcriptasa inversa. Dentro de los retrovirus, la subfamilia de los *Lentiviridae* da lugar a inmunodeficiencias, ya

que destruyen las células que infectan lentamente. Los subtipos VIH-1 y VIH-2 son los que provocan la enfermedad en los seres humanos, siendo el serotipo M del VIH-1, el que provoca la mayor parte de las infecciones a nivel mundial.²

- Epidemiología

En algunos países se ha estabilizado el número de casos de VIH debido a las campañas de educación e información sobre la enfermedad, sin embargo, a nivel mundial sigue incrementándose, sobre todo en zonas de África, existiendo un mayor porcentaje de hombres infectados que de mujeres, aunque el número de mujeres que se contagia avanza de forma exponencial debido al poco control que, en algunas ocasiones, éstas tienen sobre las relaciones sexuales. Además, el número de casos por prácticas sexuales entre hombres, así como el contagio por drogas endovenosas, sigue aumentando en todo el mundo. Por otra parte, gracias a las terapias antirretrovirales y a la quimioprofilaxis, se han reducido las complicaciones asociadas y la mortalidad por esta enfermedad.^{1,2}

- Vías de transmisión

La principal vía de transmisión es la sexual (penetración anal, vaginal y sexo oral). Otras vías son a través de las transfusiones y manejo de sangre y hemoderivados contaminados y la transmisión vertical (de la madre al feto).

- Fisiopatología

El virus del VIH pasa al torrente sanguíneo, normalmente, a través de las membranas mucosas o pequeñas lesiones en la vagina, el ano, el recto, la boca o la piel. Una vez que esto ocurre, infecta a las células con receptor CD4 (linfocitos CD4⁺, monocitos ó macrófagos), replicándose dentro de ellos y provocando su destrucción. Las manifestaciones clínicas aparecen cuando hay más destrucción que reposición celular, por lo que la administración de antirretrovirales debe empezar antes de que esto ocurra.

- Fases clínicas

El VIH tiene varias fases clínicas con diferentes manifestaciones. El SIDA es la última de sus fases, en la que las manifestaciones son graves e incluso mortales para el enfermo. Esta última fase va precedida de otras con síntomas más inespecíficos como la infección aguda retroviral

o retrovirosis aguda, en la que la persona infectada puede sufrir una serie de síntomas parecidos a los que produce una gripe común, así como las fases siguientes (fase asintomática de la infección por VIH y sintomática).^{2,3}

- Tratamiento y prevención

El VIH no tiene cura en la actualidad. Sin embargo, hay medicamentos que sirven para retrasar o evitar la aparición de sus síntomas para que los enfermos tengan una vida más duradera y sin complicaciones asociadas a la infección. Son los llamados antirretrovirales que se pueden clasificar en función de la parte del ciclo del virus que interrumpen: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótido (zidovudina, tenofovir, didanosina, estavudina, EFda, lamivudina, emtricitabina y abacavir), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (IQP-0528, IQP-0532, MIV-150, nevirapina, efavirenz, dapivirina, etravirina y rilpivirina), inhibidores de la proteasa (atazanavir, darunavir, lopinavir, fosamprenavir, saquinavir y tipranavir), inhibidores de la integrasa (raltegravir, elvitegravir y dolutegravir) e inhibidores de la fusión o de la entrada (sifuvirtide, enfuvirtide, maraviroc, CMPD167).^{2,3}

El problema de todos estos, es que en muchas ocasiones producen efectos adversos que pueden ser graves o muy molestos para el paciente, lo que dificulta la adherencia al tratamiento, esencial para conseguir el efecto deseado. Además, como ya hemos señalado anteriormente, no curan la enfermedad. Por todo esto, es de especial importancia hacer hincapié en la prevención de la infección. Los métodos de prevención como el uso de preservativo o la abstinencia no siempre pueden darse puesto que es necesaria la cooperación de ambas partes de la pareja y en ocasiones las mujeres no tienen control sobre ello. Así, surgen los MICROBICIDAS, que son aquellas sustancias que al aplicarse en una forma farmacéutica adecuada en la vagina y/ o en el recto, disminuyen la transmisión o la adquisición de infecciones de transmisión sexual, entre ellas el VIH, por lo que van a suponer un prometedor avance para el control del SIDA.⁴

2.2. ANATOMÍA DE LA VAGINA Y EL CUELLO UTERINO

En este trabajo nos centramos en la prevención vía vaginal del SIDA, por tanto, es necesario comentar brevemente la anatomía de ésta y del cuello uterino, así como las diferentes capas de tejido que los constituyen, con el fin de adecuar las formas farmacéuticas microbicidas a la fisiología vaginal para prevenir la infección por el VIH.

La vagina es un tubo fibromuscular hueco que se extiende desde la vulva hasta el útero y que está compuesto por tres capas:

1. **Mucosa** constituida por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, carente de glándulas. La mucosa está colonizada por flora bacteriana mixta en la que predominan los lactobacilos presentando un pH en condiciones normales de 3,5 a 4,5 aunque durante el acto sexual aumenta hasta ser básico debido al semen, siendo este aspecto de gran importancia a la hora de diseñar cualquier formulación vaginal.
2. **Muscular** que contiene tejido conectivo y músculo liso.
3. **Adventicia** que está constituida por la aponeurosis endopélvica adherida a la capa muscular subyacente.

Debido a esta estructura, con células dispuestas de forma poco compacta, se permite al virus del VIH penetrar por la mucosa vaginal y llegar a las células del sistema inmunitario a las que infecta. El útero es un órgano fibromuscular, que consta de dos partes, un segmento bajo constituido por el cuello uterino y un segmento alto llamado cuerpo.

Cuello uterino: La mucosa cervical, en general, contiene tanto epitelio escamoso estratificado, característico del exocervix, como epitelio cilíndrico secretor de moco, que es característico del conducto endocervical. Sin embargo, la intersección a nivel de la cual se unen ambos epitelios, que es la unión escamocilíndrica, es variable desde el punto de vista anatómico y depende de la estimulación hormonal. En la profundidad de la mucosa y la submucosa, el cuello está compuesto por tejido conectivo fibroso y por una pequeña cantidad de músculo liso de distribución circular.⁵

El transporte de sustancias a través del epitelio vaginal se realiza por difusión llegando a la red de capilares. La velocidad con que se produce este fenómeno depende del coeficiente de reparto, solubilidad, polaridad, grado de ionización y peso molecular del fármaco por lo que a la hora de diseñar una formulación de liberación vaginal tendrán que tenerse en cuenta estos aspectos.⁶

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una rigurosa revisión bibliográfica de las formulaciones vaginales que se han desarrollado en los últimos años y que se encuentran actualmente en investigación para frenar la transmisión del VIH por esta vía.

4. METODOLOGÍA

Los datos con los que se realizó este trabajo se obtuvieron de artículos científicos extraídos de bases de datos como “Pubmed”, “Scielo”, la Agencia Española de Ginecología y Obstetricia y otras fuentes señaladas en la bibliografía.

Las palabras clave utilizadas en las búsquedas fueron “vaginal formulation”, “vaginal gel”, “vaginal film”, “vaginal tablet”, “vaginal ring” y “HIV prevention”.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Existen diferentes tipos de formulaciones vaginales para la prevención del SIDA. Entre ellas se encuentran geles, films, anillos vaginales y comprimidos vaginales. Todos ellos se aplican localmente en la vagina, pudiendo ser directamente o bien mediante algún tipo de aplicador que lo administre adecuadamente. Para considerarse estables y seguras deben adaptarse a las condiciones fisiológicas de la vagina (pH, osmolaridad, renovación de la mucosa y flujo) y deben tener capacidad de mucoadhesión (adherencia entre dos materiales, siendo al menos uno de ellos una superficie mucosa, que depende de la naturaleza del tejido así como de las propiedades fisicoquímicas del material) para poder obtener una liberación prolongada del principio activo y así llegar a las células vaginales, desempeñando su acción adecuadamente, además de conseguir que la mujer tenga que aplicar el producto menos veces y se facilite la adherencia al tratamiento.^{6,7}

Las combinaciones de barrera física junto con microbicida son altamente efectivas debido a la mayor vulnerabilidad del cuello del útero a la infección que las paredes vaginales. Algunas de estas formulaciones también son anticonceptivas, lo cual es muy interesante cuando la pareja no desea procrear. Algunos microbicidas pueden usarse en diferentes infecciones de transmisión sexual, no solo en el VIH. A su vez, se han formulado sistemas de liberación que combinan varios microbicidas aumentando la eficacia. Los microbicidas también son útiles en personas VIH positivas para reducir el riesgo de infección de sus parejas al VIH, así como para reducir su propio riesgo de infección con otras cepas del virus. Los microbicidas pueden impedir la infección a través de diferentes mecanismos de acción⁴:

- Actuando como una barrera entre el virus y el tejido vaginal.
- Manteniendo la microflora normal.
- Estimulando las defensas naturales de la vagina contra el VIH.
- Evitando que el virus se multiplique una vez que se introduce en el tejido.

5.1. GELES VAGINALES

Los geles son las formas mejor aceptadas por el usuario debido a las mínimas diferencias en cuanto a uso con los lubricantes vaginales o anales. Los geles son sistemas semisólidos que consisten en suspensiones compuestas por partículas inorgánicas pequeñas o moléculas orgánicas grandes interpenetradas por un líquido, formando una red tridimensional, pudiendo clasificarlos en función de la naturaleza de su base en geles hidrófilos y geles hidrófobos. Son muy utilizados y apreciados en farmacia debido a las propiedades que tienen, como el estado semisólido, su transparencia, su facilidad de aplicación o su frescor.⁸

El primer microbicida formulado en forma de gel fue el Nonoxynol-9(N-9) al 5%. Este tipo de microbicidas pertenece al grupo de los surfactantes y fueron los primeros que se estudiaron en la prevención del VIH por vía tópica vaginal. Sin embargo, diversos ensayos concluyeron que no protegían frente a la infección además de provocar cambios en el epitelio vaginal, así como irritaciones importantes en la zona.

Después del fracaso del anterior, se estudió otro surfactante, el llamado C31G (SAVVY[®]) que también era anticonceptivo. Después de realizar varios estudios, se detectó una relación no estadística entre el grupo que se aplicó SAVVY[®] y un aumento en la incidencia de VIH, pero estos resultados no permitieron conclusiones definitivas.

Posteriormente, se elaboraron geles a partir de polianiones como microbicidas, como el gel Carraguard al 3%. Sin embargo, tras ensayos de eficacia, no se vieron evidencias de que protegiera frente al VIH.

Otro polianión que se investigó fue el sulfato de celulosa (Ushercell[®]), pero ensayos *in vitro* revelaron que producía una disminución de la función de barrera del epitelio además de la activación de vías de señalización proinflamatorias (activación del factor nuclear, NFκB).⁹

BufferGel[®] es otro gel enmarcado dentro de los polianiones, al igual que el PRO2000[®] Gel al 0,5%. Tras ensayos clínicos de fase II / IIb aleatorizados, se demostró que BufferGel[®] era seguro pero que no disminuía el riesgo de infección por VIH, mientras que PRO2000[®] Gel, redujo la incidencia de infección por VIH un 30% pero de forma estadísticamente no significativa ($p=0,10$). Estos resultados se confirmaron en el posterior ensayo MDP 301, obteniéndose un efecto protector escaso o nulo.¹⁰

Geles de hidroxietilcelulosa (HEC) y metilcelulosa (MC) se evaluaron para ver su eficacia en la prevención del VIH actuando como barreras físicas. Así, Lai y colaboradores demostraron

que disminuían la infección actuando como un impedimento inicial al paso del virus hacia el tejido vaginal susceptible.¹¹

VivaGel® fue un candidato microbicida tópico a base de dendrímeros que se desarrolló para prevenir infecciones de transmisión sexual así como tratamiento para la vaginosis bacteriana. En posteriores optimizaciones de la formulación, se descubrió la capacidad para prevenir también el VIH y el Virus del Herpes Simple (VHS) tipo 2 *in vitro* y en modelos animales. Sin embargo, en un estudio clínico de fase 1 sobre su seguridad y aceptabilidad se vio que aunque se toleraba bien en general, había una mayor incidencia de reacciones adversas de bajo grado en los genitales en comparación con lo que sucedía con los geles placebo.¹²

Un gel formulado con liposomas con un 1% en octilglicerol y fosfatidil colina presentó eficacia frente el VHS, el VIH y *N. gonorrhoeae*, no observándose toxicidad *ex vivo* en tejido ectocervical humano y tampoco *in vivo* en pruebas realizadas en macacos. Por todo esto podría ser un producto prometedor como microbicida en la prevención del VIH.¹³

Partiendo de los geles anteriores, surgieron los de segunda generación, que son aquellos que, además de excipientes microbicidas, incluyen un principio activo. Así, los podemos clasificar como:

- Geles elaborados con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Un gel cuya formulación contiene Carbopol® y hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en proporción 1:3 y como antirretroviral, la zidovudina, mostró *in vivo* una liberación adecuada del fármaco, así como una alta biodisponibilidad además de presentar una buena capacidad de extensibilidad y bioadhesión.¹⁴

- Geles elaborados con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

En primer lugar, se desarrolló un gel llevado a cabo con HEC para la liberación con fines microbicidas de IQP-0528. Estudios de estabilidad confirmaron su viabilidad durante tres meses y estudios de cesión mostraron que ésta tenía lugar durante, aproximadamente, 6 horas desde su aplicación, mientras que otros estudios demostraron su eficacia y su actividad antirretroviral *in vitro* y *ex vivo*. Así, debido a estos resultados tan positivos, en la actualidad se están llevando a cabo estudios *in vivo* para confirmar su potencial microbicida.⁶

Posteriormente, otro gel que también contiene IQP-0528 al 1% p/p, es el DuoGel[®], que fue desarrollado para la administración del antirretroviral tanto en vagina como en recto de manera efectiva y segura, de forma que se mantuvieron las condiciones de isosmolaridad para no dañar a las células y los excipientes empleados eran compatibles frente al principio activo para usarse tanto en ano como en vagina. Así, DuoGel[®] se evaluó fisicoquímica y biológicamente obteniendo unos intervalos de valores de viscosidad, pH y osmolaridad compatibles para la vagina y para el recto. También se evaluó la estabilidad en condiciones de 40 °C y 75% de HR durante 6 y 12 meses, no mostrando cambios significativos en la apariencia de gel, estabilidad, viscosidad, pH, flujo, permeabilidad u otros valores definidos *in vitro*. Finalmente, DuoGel[®] no presentó ninguna toxicidad *in vitro* en células ni en bacterias y mostró ser viable para ambos tejidos, ectocervical y colorectal, mostrando una potente actividad frente al virus con una concentración efectiva media (EC₅₀) de 10 nM.¹⁵

En los últimos años, se evaluó otro gel compuesto por MIV-150 y zinc acetato carragenano, que aplicado una vez cada 24 horas en macacos, ofrecía protección vaginal significativa pre-exposición frente al VIH a nivel vaginal (88%, $p < 0,002$).¹⁶

Una modificación del gel anteriormente formulado, utilizando diferentes conservantes, tampones y codisolventes, condujo a un gel estable, seguro y que protegía en macacos de la infección vaginal del VIH cuando era aplicado hasta 8 horas pre-exposición. A su vez, el gel presentó actividad frente a VHS- 2 y VPH, por lo que presentaba un excelente potencial para ser ensayado en la práctica clínica.¹⁷

Por último, Kovarova y colaboradores desarrollaron un gel vaginal termosensible que a temperatura corporal pasa a ser sólido, que contenía nanopartículas de rilpivirina encapsuladas, probándose, en ensayos sobre animales, que impedía de manera eficiente la transmisión vaginal del VIH.¹⁸

- Geles elaborados con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos

El primer gel elaborado con tenofovir se formuló en el 2009. El tenofovir es un antiviral que bloquea la acción de la transcriptasa inversa, enzima fundamental para que el virus VIH pueda replicarse. El tenofovir es fosforilado por la adenilato kinasa a tenofovir difosfato que compite con la desoxiadenosil-5'-trifosfato por la incorporación a DNA recién sintetizado por el virus HIV. En este caso, el fármaco se formuló con HEC, glicerina como humectante y metil y propilparaben como conservantes. Este gel se ensayó *in vivo*, en macacos y ratones,

complementándose con ensayos farmacocinéticos, de seguridad y tolerancia, mostrando una gran eficacia a nivel vaginal y en genitales masculinos, sin embargo, provocó efectos adversos como irritaciones del epitelio, manchas rojas, hinchazón abdominal, diarreas, tenesmo, etc, probablemente debidas a una osmolaridad demasiado alta, por lo que se reformuló con menos cantidad de glicerina. Así, este nuevo gel fue sometido al ensayo clínico CAPRISA004 (IIa, doble ciego) del que se extrae como conclusión que el tenofovir al 1% reduce la infección por VIH entre un 39% y un 51%, presentando también protección frente a VHS-2, además de ser seguro y eficaz en los distintos modelos animales en los que se evalúa. Por último, no se detectaron efectos mutagénicos o carcinogénicos si no se usaba a dosis elevadas. A CAPRISA004 le siguen los ensayos FACTS001 y CAPRISA008 el cual estudia la viabilidad de dispensar el gel en servicios de planificación familiar en África, ya que otros ensayos (VOICE) mostraron la poca adherencia al uso que tenían sus participantes. A pesar de esto, deberían desarrollarse nuevas formulaciones con diferentes antirretrovirales que actúen a otros niveles, como pueden ser a nivel del bloqueo de la integrasa, de la proteasa, etc, así como aumentar el abanico de presentaciones (anillos, films o comprimidos vaginales) para adecuarlos a las diferentes preferencias personales aumentando así su aceptabilidad y, como consecuencia, su eficacia.^{9,19}

- Geles elaborados con inhibidores de la entrada

Inicialmente, Li y colaboradores prepararon un gel formulado, como el anterior, con HEC y con sifuvirtide, presentando actividad frente a VIH-1 subtipos B y C. También, demostró que era más de 200 veces más potente que el tenofovir contra la infección por el VIH-1 subtipo C, además de ser estable durante al menos 8 semanas incluso a temperaturas de hasta 40°C y ser seguro en cuanto a no causar ningún daño en la mucosa vaginal ni cambios en las citoquinas *in vitro* o *in vivo*. Por lo tanto, este estudio mostró evidencias de que este gel es un candidato prometedor para la prevención del VIH. Sin embargo, son necesarios más ensayos farmacocinéticos, así como el estudio de posibles combinaciones con otros antirretrovirales (inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa) para formular microbicidas más potentes.²⁰

Posteriormente, Malcolm y colaboradores, desarrollaron otro gel vaginal de HEC que contiene CMPD167, una molécula antirretroviral que impide la unión del virus al receptor CCR5 de los linfocitos, comprobándose que los niveles de antiviral en los tejidos vaginales y rectales era menor cuando se administraba vía oral que cuando éste era aplicado en formas

farmacéuticas tópicas (geles, comprimidos, anillos o films), lo que sugiere que serían más eficaces en la prevención del VIH-1. También se evidenció que hay una transferencia de fármaco desde el recto a la vagina y viceversa cuando se administran estas formulaciones, lo que podría traducirse en una protección vaginal cuando se administra el fármaco a nivel rectal o a la inversa.²¹

- Geles elaborados con inhibidores de la proteasa

Un gel formado con saquinavir encapsulado en nanopartículas de ácido láctico-co-glicólico conjugados con anticuerpos anti-CD4 humanos, que lo dirigen hacia células CD4+, ofrecieron profilaxis post-exposición frente al virus del VIH. Además, comparándolo con el control, se alcanzó más del doble de concentración intracelular de saquinavir con este gel una hora después de la administración y una liberación lineal sostenida del fármaco durante más de 24 horas, además de no ser citotóxico. Sin embargo, son necesarios más estudios para evaluar su efectividad *in vivo*.²²

- Geles elaborados combinando varios antirretrovirales

Un gel formulado combinando tenofovir al 2,5% e IQP-0528 al 1% pareció mostrar un gran potencial para la prevención del VIH, mostrando perfiles de eficacia y seguridad similares en recto y vagina, lo cual supone una gran ventaja al poder usarse en ambas vías de transmisión, además de presentar una eficacia mayor que ante el uso de ambos antirretrovirales por separado.²³

A continuación, se publicó que un gel modificado de silicona no acuoso en el que el componente hidrofóbico (ciclometicona) se sustituyó parcialmente con silanol-polidimetilsiloxano, relativamente hidrófilo, lo que le dio mayor solubilidad y en el cual se incorporaron los antirretrovirales maraviroc y emtricitabina, ambos evaluados para su utilización tópica en microbicidas para la prevención del VIH-1. Al comparar este gel con otros geles de HEC, mostró una liberación más sostenida en el tiempo (superior a 24 h) y menos citotoxicidad. Por todo esto, se consideró que tenía un gran potencial como gel para la aplicación vaginal de antirretrovirales para la prevención del VIH-1 puesto que además, se podrían aplicar una vez al día independientemente de si hay relaciones sexuales o no. A pesar de todo, se necesitan aún estudios *in vivo* para evaluar su seguridad y aspectos farmacocinéticos y de eficacia.²⁴

También se probó un gel vaginal termosensible que contiene raltegravir y efavirenz incluidos en nanopartículas con Pluronic F127 (20% p/v) y Pluronic F68 (1% p/v) como estabilizantes, mostrando los ensayos *in vitro* ausencia de citotoxicidad y una gran eficacia potencial de estos geles vaginales formulados en nanopartículas para la profilaxis pre-exposición del VIH-1.²⁵

- Geles elaborados con anticuerpos monoclonales

Hasta la fecha, únicamente los investigadores Morris y colaboradores han formulado anticuerpos monoclonales (2F5, 4E10 y 2G12) en gel para la aplicación como microbicidas vaginales en la prevención del VIH. Después de un ensayo clínico en fase 1 se vio que no había efectos adversos significativos y que con la administración de 50mg de cada anticuerpo diariamente, se obtenía una protección durante al menos 12 días, puesto que las concentraciones de los anticuerpos después de 8 horas de la administración vaginal eran suficientes para bloquear la transmisión del VIH. Aun así, son necesarias más investigaciones para el desarrollo de este tipo de formulaciones, así como, sistemas de liberación adecuados a éstas.²⁶

5.2. OTRAS FORMULACIONES FARMACÉUTICAS VAGINALES

- FILMS VAGINALES

Este tipo de formulaciones, en la mayoría de los casos obtenidos a partir de geles por desecación, presentan varias ventajas tales como la facilidad de la aplicación, el ser discretas, evitar pérdidas de producto cuando se aplica, una rápida liberación del principio activo, así como la falta de necesidad de aplicadores.

Así, el primer film con fines microbicidas fue diseñado por Gorg y colaboradores. Este film estaba compuesto por sulfonato de poliestireno y presentaba buenas características bioadhesivas para la prevención de enfermedades de transmisión sexual, llevándose a cabo ensayos clínicos de fase 1 y demostrando la seguridad suficiente para proseguir con posteriores estudios toxicológicos y clínicos.²⁷

A Continuación surge otro film para la aplicación vaginal de dapivirina. Su actividad fue confirmada *in vitro* y *ex vivo*, presentando una liberación rápida del fármaco, compatibilidad y no toxicidad para *Lactobacilus*. Sus propiedades físicas, químicas y su bioactividad se mantuvieron durante 18 meses, pero aún son necesarias más evaluaciones clínicas.²⁸

Otro film vaginal, formulado con alcohol polivinílico como excipiente e IQP-0528 con actividad anti VIH, muestra una liberación eficaz y carece de toxicidad, demostrando ser

estable en diferentes condiciones ambientales simuladas y ser una formulación prometedora en la prevención de esta infección.²⁹

Zhang y colaboradores elaboraron un film de disolución rápida que contiene 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA). Estos investigadores llevaron a cabo pruebas físico-químicas, citotóxicas *in vitro* y estudios de permeabilidad, obteniendo resultados muy prometedores para la prevención del VIH.³⁰

Por último, un film compuesto por sulfato de abacavir como antiviral, alginato de sodio como polímero principal, HPMC como polímero y glicerol como humectante, fue optimizado con características adecuadas de mucoadhesión, pH, humedad y dosis mediante estudios *in vitro* de liberación, siendo adecuado para la aplicación local en la vagina.³¹

- ANILLOS VAGINALES

Los anillos vaginales son dispositivos circulares poliméricos que se insertan en la vagina y que permiten la administración de fármacos microbicidas y su liberación controlada sin interferir durante el coito.³²

Inicialmente, Nel y colaboradores estudiaron un anillo vaginal utilizado como microbicida que permite una liberación sostenida de dapivirina, y que en ensayos de fase I, mostró ser seguro y bien tolerado. Además, en ensayos posteriores mostró tener un perfil de seguridad aceptable con baja absorción sistémica. Así, en la actualidad se están llevando a cabo más estudios sobre su seguridad y eficacia por sus prometedores resultados.³³⁻³⁵

Posteriormente, se desarrolló un anillo vaginal que libera tenofovir de forma sostenida durante más de 28 días y que mostró ser seguro en macacos, por lo que parece una forma farmacéutica prometedora para prevenir la transmisión sexual del VIH y por ello se encuentra en fase de ensayos clínicos.³⁶

Otros investigadores desarrollaron un anillo vaginal de silicona que libera simultáneamente aciclovir y tenofovir que, evaluado en conejos y ovejas, presentó una liberación sostenida de los fármacos durante los 28 días que duró el estudio. De este modo, los resultados obtenidos señalan que el dispositivo posee un gran potencial para la prevención del VIH y de otras enfermedades de transmisión sexual, como el herpes vaginal.³⁷

Otro anillo vaginal compuesto por las pirimidinadionas IQP-0528 (PYD1) y IQP-0532 (PYD2) y formulado con poliuretano, se sometió a ensayos de seguridad y biodisponibilidad

en macacos, mostrando ser seguro al no provocar irritación, inflamación o toxicidad, pero solo una de las formulaciones permitía alcanzar concentraciones suficientes en la vagina durante los 28 días de la duración del estudio, por lo que demostró tener una potente actividad frente al VIH.³⁸

Actualmente se encuentra en estudio un anillo vaginal que combina la liberación de dapivirina y maraviroc del cual se evaluó su seguridad y farmacocinética aunque los resultados no han sido publicados hasta el momento.³⁹

- COMPRIMIDOS VAGINALES

Los comprimidos vaginales están diseñados para insertarse en la vagina, de forma que al disolverse, vayan liberando el principio activo. Los excipientes que se incluyen en este tipo de formulación pueden ser similares a los usados para la vía oral y también pueden contener polímeros mucoadhesivos que permitan una prolongación de la liberación del fármaco que contienen.³²

El primero creado con fines preventivos fue un comprimido de liberación sostenida con tenofovir, que presentaba buenas características de friabilidad y dureza, y que tras varios cambios, permitió una liberación más duradera del antirretroviral.⁴⁰

Después, Rastogi y colaboradores desarrollaron un comprimido vaginal de bomba osmótica que liberaba IQP-0528 durante 10 días después de haberse aplicado. Esta formulación, estudiada en ovejas, permite una liberación continuada del fármaco y una vez que el pH se modifica durante el acto sexual, se produce una mayor liberación del antirretroviral, por lo que esta tecnología parece ser muy prometedora para prevenir contagios de hombres a mujeres.⁴¹

Posteriormente, en un estudio llevado a cabo en 2014, se evaluaron tres tipos de comprimidos vaginales diferentes, uno formulado con tenofovir, otro con emtricitabina, y otro con la combinación de ambos fármacos. Los resultados obtenidos apoyaron la hipótesis de que la administración conjunta de ambos presentaba un efecto microbicida más completo. Sin embargo, los tres tipos de comprimidos presentaban liberaciones rápidas de los antirretrovirales comparables al gel de tenofovir al 1%, por lo que habría que controlar más la liberación de los antirretrovirales para ampliar el intervalo posológico.⁴²

6. CONCLUSIONES

A lo largo de estos últimos años se han diseñado numerosas formulaciones vaginales para la prevención del VIH, sin embargo, la mayoría sigue siendo estudiada en diferentes fases de ensayos clínicos. Aunque muchas resultan ser eficaces, no tóxicas o seguras, deben ser “evaluadas” por los propios usuarios y en muchas ocasiones no son bien aceptadas. En ocasiones, porque las mujeres no tienen un control sobre cuándo y cómo tener relaciones sexuales, en otras porque no les resultan cómodas por alguna razón, y en determinados lugares del mundo, porque no existen consultas médicas donde se puedan aplicar. Con todo esto, se consiguen bajas adherencias en cuanto a su uso, a pesar del gran riesgo que supone infectarse por este virus. En conclusión, y teniendo en cuenta lo reciente que es este tipo de profilaxis, son necesarias muchas más investigaciones, ensayos y una mayor información para la población, para que no solo se conciencie de los peligros de la enfermedad, sino de la importancia que tiene prevenirla y el gran avance que estos nuevos productos suponen para la salud pública a nivel mundial.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. El SIDA en cifras. ONUSIDA 2013. [consulta: 4 enero 2016]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_es_1.pdf.
2. Lamotte-Castillo JA. Infección por VIH/sida en el mundo actual. MEDISAN 2014; 18(7): 993–1013.
3. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). [consulta: 3 enero 2016]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/borrador/gesida-guiasclinicas-2016-br-TAR.pdf>.
4. Lara VH. Microbicidas. Proceedings of the Symposium SIDA 2007; 1 Dic 2007; Monterrey, Méjico.
5. Asociación Española de Ginecología y Obstetricia. Anatomía del aparato genital femenino. [consulta 24 enero 2016]. Disponible en: <http://aego.es/otra-informacion/anatomia-del-genital-femenino>.

6. Mahalingam A, Simmons AP, Ugaonkar SR, Watson KM, Dezzutti CS, Rohan LC, et al. Vaginal Microbicide Gel for Delivery of IQP-0528, a Pyrimidinedione Analog with a Dual Mechanism of Action against HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(4): 1650–1660.
7. Shaikh R, Raj TR, Garland MJ, Woolfson AD, Donnelly RF. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioall Sci*. 2011; 3(1): 89–100.
8. Ruiz GA. Remington Farmacia. 20^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2003.
9. Cottrell ML, Kashuba ADM. Topical Microbicides and HIV Prevention in the Female Genital Tract. *J Clin Pharmacol*. 2014; 54(6): 603–615.
10. Karim SSA, Richardson BA, Ramjee G, Hoffman IF, Chirenje ZM, Taha T, et al. Safety and Effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO2000 Gel for the Prevention of HIV Infection in Women. *AIDS* 2011; 25(7): 957–966.
11. Lai BE, Geonnotti AR, DeSoto MG, Montefiori DC, Katz DF. Semi-solid Gels Function as Physical Barriers to Human Immunodeficiency Virus Transport *In Vitro*. *Antiviral Res*. 2010; 88(2): 143–151.
12. McGowan I, Gomez K, Bruder K, Febo I, Chen BA, Richardson BA. Phase 1 Randomized Trial of the Vaginal Safety and Acceptability of SPL7013 Gel (VivaGel[®]) in Sexually Active Young Women (MTN-004). *AIDS* 2008; 25(8): 1057–1064.
13. Wang L, Sassi AB, Patton D, Isaacs C, Moncla BJ, Gupta P, et al. Development of a liposome microbicide formulation for vaginal delivery of octylglycerol for HIV prevention. *Drug Dev Ind Pharm*. 2012; 38(8): 995–1007.
14. Chatterjee A, Bhowmik BB, Thakur YS. Formulation, *In Vitro* and *In Vivo* Pharmacokinetics of Anti-HIV Vaginal Bioadhesive Gel. *J Young Pharm*. 2008; 3(2): 83–89.
15. Ham AS, Nugent ST, Peters JJ, Katz DF, Shelter CM, Dezzutti CS, et al. The Rational Design and Development of A Dual Chamber Vaginal/Rectal Microbicide Gel Formulation for HIV Prevention. *Antiviral Res*. 2015; 120 (1): 153–164.
16. Kenney J, Singer R, Derby N, Aravantinou M, Abraham CJ, Menon R, et al. A Single Dose of a MIV-150/Zinc Acetate Gel Provides 24 h of Protection Against Vaginal Simian Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase Infection, with More Limited Protection Rectally 8–24 h After Gel Use. *AIDS Res Hum Retrovir*. 2012; 28(11): 1476–1484.

17. Kizima L, Rodríguez A, Kenney J, Derby N, Mizenina O, Menon R, et al. A Potent Combination Microbicide that Targets SHIV-RT, HSV-2 and HPV. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e94547.
18. Kovarova M, Council OD, Date AA, Long JM, Nochii T, Belshan M, et al. Nanoformulations of Rilpivirine for Topical Pericoital and Systemic Coitus-Independent Administration Efficiently Prevent HIV Transmission. *PLoS Pathog.* 2015; 11(8): e1005075.
19. McConville C, Boyd P, Major I. Efficacy of Tenofovir 1% Vaginal Gel in Reducing the Risk of HIV-1 and HSV-2 Infection. *Clin Med Insights Womens Health.* 2014; 7(1): 1–8.
20. Li L, Ben Y, Yuan S, Jiang S, Xu J, Zhang X. Efficacy, Stability, and Biosafety of Sifuvirtide Gel as a Microbicide Candidate against HIV-1. *PLoS ONE* 2012; 7(5): e37381.
21. Malcolm RK, Lowry D, Boyd P, Geer L, Veazey RS, Goldman L, et al. Pharmacokinetics of a CCR5 inhibitor in rhesus macaques following vaginal, rectal and oral application. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(5): 1325–1329.
22. Yang S, Chen Y, Gu K, Dash A, Sayre CL, Davies NM, et al. Novel intravaginal nanomedicine for the targeted delivery of saquinavir to CD4⁺ immune cells. *Int J Nanomedicine* 2013; 8(1): 2847–2858.
23. Dezzutti CS, Shetler C, Mahalingam A, Ugaonkar SR, Gwozdz G, Buckheit KW, et al. Safety and Efficacy of tenofovir / IQP-0528 combination gels – a dual compartment microbicide for HIV-1 prevention. *Antiviral Res.* 2012; 96(2): 221–225.
24. Forbes CJ, McCoy CF, Murphy DJ, Woolfson AD, Moore JP, Evans A, et al. Modified silicone elastomer vaginal gels for sustained release of antiretroviral HIV microbicides. *J Pharm Sci.* 2014; 103(5): 1422–1432.
25. Date AA, Shibata A, Goede M, Sanford B, La Bruzzo K, Belshan M, et al. Development and evaluation of a thermosensitive vaginal gel containing raltegravir + efavirenz loaded nanoparticles for HIV prophylaxis. *Antiviral Res.* 2012; 96(3): 430–436.
26. Morris GC, Wiggins RC, Woodhall SC, Bland JM, Taylor CR, Jespers V, et al. MABGEL 1: First Phase 1 Trial of the Anti-HIV-1 Monoclonal Antibodies 2F5, 4E10 and 2G12 as a Vaginal Microbicide. *PLoS ONE* 2014; 9(12): e116153.

27. Garg S, Vermani K, Garg A, Anderson RA, Rencher WB, Zaneveld LJ. Development and characterization of bioadhesive vaginal films of sodium polystyrene sulfonate (PSS), a novel contraceptive antimicrobial agent. *Pharm Res.* 2005; 22(4): 584–595.
28. Akil A, Parniak MA, Dezzuitti CS, Moncla BJ, Cost MR, Li M, et al. Development and Characterization of a Vaginal Film Containing Dapivirine, a Non- nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI), for prevention of HIV-1 sexual transmission. *Drug Deliv Transl Res.* 2011; 1(3): 209–222.
29. Ham AS, Rohan LC, Boczar A, Yang L, Buckheit KW, Buckheit RW. Vaginal Film Drug Delivery of the Pyrimidinedione IQP-0528 for the Prevention of HIV Infection. *Pharm Res.* 2012; 29(7): 1897–1907.
30. Zhang W, Parniak MA, Sarafianos SG, Cost MR, Rohan LC. Development of a vaginal delivery film containing EFdA, a novel anti-HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Int J Pharm.* 2014; 461(1-2): 203–213.
31. Ghosal K, Ranjan A, Bhowmik BB. A novel vaginal drug delivery system: anti-HIV bioadhesive film containing abacavir. *J Mater Sci Mater Med.* 2014; 25(7): 1679–1689.
32. Ndesendo VMK, Pillay V, Choonara YE, Buchmann E, Bayever DN, Meyer LCR. A Review of Current Intravaginal Drug Delivery Approaches Employed for the Prophylaxis of HIV/AIDS and Prevention of Sexually Transmitted Infections. *AAPS PharmSciTech* 2008; 9(2): 505–520.
33. Nel A, Smythe S, Young K, Malcolm K, McCoy C, Rosenberg Z, et al. Safety and pharmacokinetics of dapivirine delivery from matrix and reservoir intravaginal rings to HIV-negative women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 51(4): 416–423.
34. Romano J, Variano B, Coplan P, Van Roey J, Douville K, Rosenberg Z, et al. Safety and availability of dapivirine (TMC120) delivered from an intravaginal ring. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25(5): 483–488.
35. Nel A, Kamupira M, Woodsong C, van der Straten A, Montgomery E, van Niekerk N, et al. Safety, acceptability and pharmacokinetic assessment (adherence) of monthly dapivirine vaginal microbicide rings (ring-004) for HIV prevention. *Proceedings of the 19th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI); 3-8 Mar 2012; Seattle, USA.*

36. Moss JA, Malone AM, Smith TJ, Butkyavichene I, Cortez C, Gilman J, et al. Safety and Pharmacokinetics of Intravaginal Rings Delivering Tenofovir in Pig-Tailed Macaques. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(11): 5952–5960.
37. Moss JA, Malone AM, Smith TJ, Kennedy S, Kopin E, Nguyen C, et al. Simultaneous Delivery of Tenofovir and Acyclovir via an Intravaginal Ring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(2): 875–882.
38. Johnson TJ, Srinivasan P, Albright TH, Watson-Buckheit K, Rabe L, Martin A, et al. Safe and Sustained Vaginal Delivery of Pyrimidinedione HIV-1 Inhibitors from Polyurethane Intravaginal Rings. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(3): 1291–1299.
39. ClinicalTrials.gov. Safety and pharmacokinetics of dapirivine/maraviroc vaginal ring. [Consulta: 20 diciembre 2015]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363037?term=NCT01363037&rank=1>.
40. McConville C, Friend DR, Clark MR, Malcolm K. Preformulation and development of a once-daily sustained-release tenofovir vaginal tablet containing a single excipient. *J Pharm Sci.* 2013; 102(6): 1859–1868.
41. Rastogi R, Teller RS, Mesquita PMM, Herold BC, Kiser PF. Osmotic pump tablets for delivery of antiretrovirals to the vaginal mucosa. *Antiviral Res.* 2013; 100(1): 255–258.
42. Clark MR, Peet MM, Davis S, Doncel GF, Friend DR. Evaluation of Rapidly Disintegrating Vaginal Tablets of Tenofovir, Emtricitabine and Their Combination for HIV-1 Prevention. *Pharmaceutics* 2014; 6(4): 616–631.